



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Echo's van een toekomst

Haak, M.C.

Citation

Haak, M. C. (2023). *Echo's van een toekomst*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3620082>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3620082>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. M.C. Haak

Echo's van een toekomst



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Echo's van een toekomst

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. M.C. Haak

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
met als leeropdracht Verloskunde, in het bijzonder Foetale Cardiologie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 2 juni 2023.



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders,

Toen het nachtkastje van mijn grootmoeder werd opgeruimd na haar overlijden, werd de 6e druk van het leerboek verloskunde van de Snoo gevonden. Een met tekeningen rijk geïllustreerd werk uit 1936. Als je het boek doorbladert, valt op dat er in de praktische acute verloskunde nog best veel gelijk is gebleven. Veel van de prachtig getekende verloskundige handgrepen zijn nog immer actueel.

Waarom had mijn grootmoeder dit boek in bezit? Hoe kwam ze eraan?

Mijn grootouders waren van eenvoudige komaf, opa was timmerman, mijn grootmoeder gezinsmanager, maar vooral moeder. Zij was een intelligente vrouw. Ik kan niets anders bedenken dan dat zij dit boek in bezit had vanuit een behoefte om meer te weten over wat er in haar lichaam afspeelde. En dat zij die informatiebehoefte invulde met zelfeducatie, nota bene met een leerboek voor studenten ‘medicijnen’. Mijn grootmoeder baarde 10 gezonde eenlingen, die, bij mijn weten, zonder noemenswaardige complicaties door de huisarts ter wereld werden gebracht. Gewoon thuis, in het dorp, ver weg van een ziekenhuis, zonder skippybal, zonder opblaasbaar bevalbad, lavalamp, baarkruk of doela en zonder een epiduraal. Geen traumatische baringen voor zover ik weet, hoewel ze haar dochters toevertrouwde dat de laatste bevallingen lang duurden. Er was een groot vertrouwen in de dokter, dat hielp. Misschien gaf het boek van de Snoo, met de mooie tekeningen, mijn grootmoeder begrip over de fysiologie van de menstruele cyclus, begrip over hoe de zwangerschap verloopt, begrip over de fases van de baring en kennis over het belang van hygiëne in de kraamtijd. Misschien gaf dit boek haar een zekere mate van geruststelling om al deze zwangerschappen te doorleven.

Misschien bracht het haar kennis om verdere progenituur te voorkomen, want hoe lief al haar kinderen haar ook waren, de laatste bevallingen waren zwaar.

De geïnformeerde patiënt avant la lettre.

Ik stel mij voor, dat voor mijn grootmoeder de prognose van een zwangerschap niets anders was dan het missen van een menstruatie, het vermoeden dat je zwanger bent zonder een test van de drogist en dan afwachten of er zich wellicht een miskraam zou ontwikkelen. De volgende stap was een bezoek aan de huisarts enkele weken later, die met behulp van vaginaal toucher de zwangerschap bevestigde en de uitgerekende datum vaststelde. Daarna het voelen van kindsbewegingen en vervolgens de geboorte van een kind; ‘in verwachting zijn’ dus, wachten op wat komen gaat. Geen testen, geen echo’s.

Natuurlijk was er ook in die tijd bezorgdheid om de gezondheid van het ongeboren kind, maar kindersterfte of een ontwikkelingsachterstand werd al gauw toegeschreven aan zuurstoftekort rond de geboorte of de voorzienigheid van God.

Daarentegen was bezorgdheid over de bevindingen van prenataal onderzoek een niet bestaand fenomeen.

Hoe anders is de zwangerschapszorg op dit moment. Hoewel verloskundigen zich tot laat in de jaren 90 verzet hebben tegen het routinematig verrichten van echoscopisch onderzoek in de zwangerschap – *het zou de zwangerschap immers teveel medicaliseren* – leven we nu in een tijd waar in sommige praktijken met goud of zilver pakketten echoscopisch onderzoek inzetten als een commercieel middel om cliënten aan zich te binden. De vraag is of de geruststelling die hiermee gezocht en gegeven wordt, terecht is.

Screening

Screening is het aanbieden van een test aan een persoon die nog geen ziekteverschijnselen heeft, met als doel om het verloop een eventueel aanwezige ziekte in deze pre-symptomatische fase positief te beïnvloeden. Iedere vorm van beeldvorming in de ongecompliceerde zwangerschap is dus een vorm van screening. De vraag die we ons dus moeten stellen bij beeldvormend of ander screenend onderzoek in de zwangerschap, is of we de uitkomst van de zwangerschap daarmee op een positieve manier beïnvloeden.

Ik zou zwangerschapsuitkomst hierbij willen definiëren als de optelsom van gezinsgeluk, laten we zeggen, 10 tot 15 jaar na de bevruchting. Door ieder individu van het gezin zelf gewaardeerd, somatisch en psycho-emotioneel, binnen een sociale context van arbeid, economische factoren, school en de vrijheid om keuzes te maken op al die facetten.

Het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking heeft vaak grote consequenties voor al deze elementen. Nageenog alle aangeboren afwijkingen zijn op zichzelf zeldzaam, desalniettemin is de som van deze zeldzame aandoeningen geen zeldzaamheid. 2-3% van alle geboortes betreft een kind met een ernstige aangeboren afwijking. Er zijn aangeboren aandoeningen die weinig invloed op het verdere leven hebben, sommige vergen één operatie. Maar er zijn ook afwijkingen waarbij vele operaties, intensieve zorg, ontwikkelingsachterstand en/of frequent ziekenhuisbezoek centraal staan gedurende de jonge jaren, soms het hele leven. In die gevallen beïnvloedt dit vaak het welbevinden en ervaren levensgeluk van het kind zelf, ouders, broers en zussen. Maar ook het carrièreverloop van ouders, meestal de moeder. Soms op positieve wijze, soms op negatieve wijze.

De evaluatie van zwangerschapszorg en screening naar aangeboren afwijkingen in ons land richt zich echter niet op deze aspecten, maar wordt tot uiting gebracht door het tellen van

complicaties rondom de bevalling, op het doen of nalaten van interventies zoals de keizersnede of het registreren wie wel of geen gebruik maakt van een screeningstest. We inventariseren niet hoe het gaat met het kind en de moeder in relatie tot het screenend onderzoek in de zwangerschap.

Doel en resultaat van prenatale screening

Om het doel van prenatale screening te illustreren versmal ik het onderwerp naar aangeboren hartafwijkingen.

De prenatale diagnose van een zeldzame aangeboren aandoening begint bij goede screening. Immers, hoewel aangeboren hartafwijkingen de hoogste prevalentie hebben van alle aangeboren afwijkingen, en hoewel er voldoende kennis is dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen, komt de diagnose van een hartafwijking bij een geboren of een ongeboren kind doorgaans als een donderslag bij heldere hemel. Het is bijna altijd het eerste kind in de familie met dit probleem. Dat is de reden dat we screenen in de zwangerschap naar o.a. aangeboren hartafwijkingen, door echoscopisch onderzoek.

De 13 en 20 weken echo zijn delen van het programma prenatale screening, onder verantwoordelijkheid van het RIVM. Ingericht als bevolkingsonderzoek zorgt het programma voor centrale aansturing, waarbij zaken als counseling, opleiding van echoscopisten en het echo-protocol uniform zijn. Daarnaast wordt de kwaliteit gecontroleerd. Door het programma op die manier in te richten krijgt elke zwangere in ons land hetzelfde aanbod en is de kwaliteit van de 13 en 20 weken echo in alle uithoeken van het land hetzelfde.

Dit lijkt niet zo bijzonder, maar dat is het wel. Recent onderzoek van promovendi Kim Bronsgeest en Eline Lust laat zien dat er in westerse landen grote verschillen bestaan in het aanbod, uitvoering en kwaliteit van echoscopisch onderzoek, zelfs binnen hetzelfde land.

In 2007 werd de 20 weken echo in Nederland geïntroduceerd. Ik was benieuwd wat dit zou betekenen voor de detectie van aangeboren hartafwijkingen. Tot dan werden we immers maar al te vaak geconfronteerd met diagnoses na de geboorte of laat in de zwangerschap, soms van letale afwijkingen. Promovenda Christine van Velzen registreerde alle foetussen en kinderen met een aangeboren hartafwijking, diagnose voor of na de geboorte, 5 jaar voor en 5 jaar na introductie van de SEO in de CAHAL-regio. CAHAL is centrum aangeboren hartafwijkingen Amsterdam-Leiden. Dit project had als doel om aan te tonen dat prenatale screening zinnige zorg is. Wat begon als een relatief klein project met data in Excel, is uitgegroeid tot de grootste database van prenatale hartafwijkingen ter wereld, met nu meer dan 4000 cases, genaamd 'PRECOR'. Hij is nu volledig encrypted en voldoet aan alle moderne regels van data safety. Het is een bron van vele publicaties en zet ons land daarmee op internationale kaart van de foetale cardiologie.

De eerste studies met PRECOR betroffen detectie cijfers. Deze waren aanvankelijk niet bemoedigend: slechts 42% van alle geïsoleerde aangeboren ernstige hartafwijkingen werd voor de geboorte gediagnosticeerd. Met name de uitstroom afwijkingen zoals transpositie van de grote vaten, kenden een nog veel lager detectiepercentage. Tegelijkertijd lieten we zien dat juist deze kinderen baat hebben bij een prenatale diagnose: minder sterfte, minder nierschade en minder zuurstoftekort.

Deze cijfers vormden de motivatie om het zgn. three-vessel-view in ons land toe te voegen aan het echo protocol. Aldus geschiedde in 2012. Promovenda Sheila Everwijn liet 5 jaar later zien dat de detectie van zowel transpositie van de grote vaten, als tetralogie van Fallot, steeg naar 80%. De ambitie en kwaliteit van de Nederlandse echoscopisten maakten dat hiervoor alleen maar zo'n simpele stap als een protocol wijziging nodig was. Dat was het enige wat we deden, met een geweldig resultaat. De kwaliteit van ons Nederlands programma staat

daarmee als een huis en wordt door buitenlandse collega's regelmatig als voorbeeld gesteld.

Door het systematisch registreren van alle kinderen met een aangeboren hartafwijking in onze regio, kan de performance van het screeningsprogramma zonder veel moeite tot uitdrukking worden gebracht. Voorts biedt het nog tal van andere wetenschappelijke mogelijkheden die ik straks zal illustreren. Maar niet alvorens te benadrukken dat dit unieke prospectieve cohort afhankelijk is van inspanningen van individuele zorgverleners die op basis van een intrinsieke motivatie, vaak in eigen tijd, data invoeren in PRECOR. Deze dokters doen dit met de ambitie de zorg beter te maken, met de ambitie het goede te doen voor kinderen met een aangeboren hartafwijking. Ik dank alle kindercardiologen, gynaecologen, promovendi, arts-echoscopisten en wetenschapsstudenten binnen CAHAL voor hun bijdrage aan PRECOR. In het bijzonder de hoogleraren Blom, Hruda, Pajkrt, de collega's Teunissen, Rozendaal, Rammeloo, Clur, van Leeuwen, Linskens en alle promovendi die met PRECOR werkten.

Het lastige bij het opbouwen van zo'n cohort zijn de kinderen zónder een prenatale diagnose. De vals-negatieve groep in screenings jargon. Een kind dat, enkele dagen tot weken oud, opgenomen wordt op een IC en op dat moment gediagnosticeerd wordt met een ernstige hartafwijking, zijn in de bestaande systemen Perined en Peridos reeds geregistreerd als 'zonder afwijking'. Om precies deze reden zal het koppelen van de twee systemen die in ons land geboortezorg en prenatale screening evalueren, niets kunnen zeggen over de daadwerkelijke performance van de prenatale screening. Want wat zegt het, wanneer we de vals-negatieven niet meenemen in de evaluatie van een screeningstest? Door de inzet van alle professionals binnen CAHAL registreert PRECOR deze kinderen wél. Ook bevat onze dataset alle zwangerschappen waarbij ouders de moeilijke keuze maakten hun kind te behoeden voor verder lijden.

Prospectief cohortonderzoek

PRECOR registreert alle cases opeenvolgend, zonder selectie-bias naar de ernstige of juist de minder ernstige types hartafwijking, wat vaak een nadeel is van retrospectief onderzoek. Dit type onderzoek heet prospectief cohortonderzoek. Ik zal u het belang van zo'n complete dataset illustreren:

Promovenda Amber van Nisselrooij liet met behulp van data uit PRECOR zien dat het aandeel kinderen met een genetisch syndroom (na uitsluiting van aneuploidie) vele malen hoger is dan lang werd gedacht. Bij maar liefst 15% van de geïsoleerde foetale hartafwijkingen wordt een belangrijk genetisch syndroom gevonden, in het verleden vaak pas na de geboorte vastgesteld. Voorts bleek dat de gevonden monogenetische afwijkingen in 45% niet gedetecteerd zou worden door de destijds gangbare 'hartpanels'.

8 Ogenscheinlijk is dit relatief eenvoudig wetenschappelijk werk, maar vergelijkbare studies zijn er niet van deze omvang, of hebben een belangrijke selectie of inclusie bias. Deze data hebben dus een directe klinische en daarmee een maatschappelijke impact gehad. De overdracht van deze kennis aan ouders maakt dat zij beter geïnformeerd besluiten tot het wel of niet doen van genetisch onderzoek bij hun ongeboren kind, door actuele cijfers, toegespitst op de precieze diagnose die gesteld werd. Het gevolg van zo'n studie is het aanbod van een passende genetische test, thans exome sequencing. Ik dank collega Santen en zijn afdeling voor de excellente samenwerking, resulterend in een zeer vlotte invoer van innovatieve genetische testen in het LUMC, met daarbij een passende wetenschappelijke evaluatie.

Een tweede voorbeeld is onderzoek naar de uitkomst van de zwangerschap na een specifieke diagnose. In het verleden werd de prenatale counseling vaak gebaseerd op cijfers uit de kindercardiologische literatuur. Edoch, die studies beginnen doorgaans pas te registreren na de geboorte of ook vaak pas vanaf de operatie. In de tussentijd kan er nog van alles

gebeuren, in positieve en in negatieve zin. Door gericht cases per diagnose te vervolgen, vanaf het foetale diagnose moment, lieten wij zien dat de korte en lange termijn prognose van foetussen met een truncus arteriosus veel minder goed is dan gedacht, door intra-uteriene sterfte, genetische syndromen, leer- en ontwikkelingsproblematiek en afwijkingen aan andere orgaansystemen die bij 20 weken zwangerschapsduur nog niet zichtbaar waren.

Nog een voorbeeld: Hoe de prognose in te schatten van de foetus van 20 weken oud met een aorta-left ventricular tunnel? Een indrukwekkende echobeeld van een sterk vergrote, slecht contraherende linkerkamer. De case reports over deze afwijking stelden ons ook al niet gerust. Een cohort studie in multicenter verband liet zien dat in de afwezigheid van hydrops, de meeste kinderen de zwangerschap overleven, om vervolgens goed te herstellen na de operatie.

Dit zijn 2 voorbeelden van zeldzame aandoeningen, waarbij niet altijd op ervaring of inschattingsvermogen van de dokter kan worden vertrouwd, want de daadwerkelijke uitkomst is anders dan vermoed. Recollection bias speelt namelijk een rol: de dokter onthoudt juist een slechte afloop, of juist de onverwacht goede. Dit is een wetenschappelijk aangetoond belangrijk verschijnsel en juist bij zeldzame aandoeningen van grote invloed doordat de dokter nauwelijks blootstelling heeft aan meerdere gevallen. Dit fenomeen is dus een belangrijk argument om naar data te kijken. Voor zeldzame aandoeningen zijn prospectief vergaarde datasets een hele belangrijke bron van informatie. Bij een prenatale zeldzame diagnose moet zo'n dataset overeenkomen met het moment van diagnose.

'Ach' hoor ik u denken, dit laatste voorbeeld is wel een erg uitzonderlijke diagnose. Toch wil ik stellen dat in een tijd waarin we in staat zijn gepersonaliseerde medicatie te ontwikkelen voor een individuele patiënt, ouders recht hebben op informatie over de prognose op maat. Voorts heeft hun onge-

boren kind recht op opvang die afgestemd is op haar extreem zeldzame diagnose.

Zouden we dit beter kunnen doen als we meer kennis hadden?

Met een aantal relatief eenvoudige ingrepen in ons zorg landschap en wetenschappelijk systeem is het mogelijk om voor vele foetale zeldzame aandoeningen of bevindingen de toekomst van een foetus te koppelen aan de bevindingen bij 20 weken. Hoe vaak moeten we nu niet zeggen dat we niet zo goed weten wat de uitkomst zal zijn? Ik noem een paar voorbeelden, sommige zeldzaam, sommige wat vaker voorkomend: afwezige ductus venosus, wat witte stippen op het leverkapsel, pericardvocht bij 13 weken. Allemaal echo bevindingen waarbij gedegen follow-up onderzoek over uitkomst ontbreekt en er dus veel onrust in de zwangerschap veroorzaakt wordt over de afloop.

Een eerste stap om dit te realiseren, zou een landelijke registratie kunnen zijn van alle foetale afwijkingen, door samenwerking van de 8 centra voor prenatale diagnostiek. Het samenvoegen van de data is noodzakelijk om binnen beperkte tijd voldoende aantallen in een dataset te krijgen.

Wanneer we dit zouden doen, kan dit tegelijkertijd ook een eerste stap zijn om verbinding te maken tussen het screeningsprogramma en de uitkomst van de zwangerschap. Dit geeft ons nog geen detectie percentage, maar wel een indruk over terecht-positief en vals-positief. Een duidelijke rolverdeling is dan wel belangrijk; RIVM als uitvoerder, facilitator en monitor van de screeningsactiviteiten. Wetenschappers en perinatologen in de rol van onderzoeker. Zij staan aan het roer wanneer het gaat over het beheer en interpretatie van de data met betrekking tot de diagnostiek. De data die uit wetenschappelijk onderzoek voortkomen moeten vervolgens de bron zijn om het programma richting te geven.

Waarom doen we dat dan niet? De eerste reden is dat dit soort onderzoek niet 'sexy' is. Het zijn geen grote 'randomized

controlled trials' waarmee je in de Lancet komt te staan. De tweede reden is, dat wetenschappelijk samenwerken en data delen in multi-center verband in de huidige tijd een enorme bureaucratische exercitie is. Als dat achter de rug is, is een prospectieve registratie van de cases nog steeds een hele inspanning en is er nauwelijks tot geen mogelijkheid zijn om deze tijdsinvestering te financieren. Onderzoekssubsidies binnen de geboortezorg in ons land gaan over doelmatigheid van medisch handelen of over goed gebruik van geneesmiddelen. U hoort mij niet zeggen dat dat niet belangrijk is, maar financiering van prospectief cohortonderzoek is er niet of nauwelijks. Ik hoop daarentegen dat ik u vandaag kan overtuigen dat dit soort prospectieve registraties uitermate relevant zijn.

Pathofysiologie - kritisch denken vanuit observaties uit een cohort

Wat kan goed uitgevoerd observationeel onderzoek ons nog meer leren, behoudens het verbeteren van onze toekomstvoorspellingen?

Eind jaren 90 was hartfalen de gangbare verklaring voor de 'verdikte nekplooï', een vochtophoping in de foetale nekregio rond zo'n 12 tot 13 weken. In die tijd deed ik mijn promotieonderzoek met als onderwerp 1e trimester hartecho. Foetussen met een verdikte nekplooï werden geïncludeerd vanwege de vergrote kans op een hartafwijking. Het nauwgezet volgen van een groep foetussen met zo'n verdikte nekplooï leerde ons dat dit niet het gevolg kon zijn van tijdelijk hartfalen. Het type van de gevonden hartafwijkingen paste er niet bij, aanwijzingen voor verminderde hartfunctie ontbraken en de tijdelijkheid van de verdikte nekplooï kon niet verklaard worden. Dus we trokken de conclusie dat de hypothese omtrent de oorzakelijkheid van de verdikte nekplooï niet klopte.

Bestudering van de nekregio onder de microscoop liet een abnormale ontwikkeling zien van het lymfesysteem in halsregio, wat een veel logischer verklaring is voor een lokale vochtophoping op dezelfde plek. Ik dank mijn promotor

wijlen hoogleraar Gittenberger-de Groot en dr. Bartelings voor de introductie in de basale wetenschap. Zij hebben mij het belang daarvan doen inzien. Is dit belangrijk werk? Worden daarmee levens gered? Het antwoord op de laatste vraag is nee, hierdoor verandert de zorg niet. Maar hoe loopt de vrouw zwanger van een foetus met een verdikte nekplooi de spreekkamer uit, als haar is verteld dat het hartje *niet zo goed klopt*? Wat vraagt zij zich af in de weken die daarop volgen, ook als genetisch onderzoek geen afwijkingen laat zien? Blijft zij ongerust? Immers: *het hartje klopte niet zo stevig*. Als verloskundig hulpverleners moeten wij ons bewust zijn van de reikwijdte van dit soort opmerkingen. Dus ja, dit was belangrijk onderzoek: op basis van basaal onderzoek kunnen wij uitleggen dat het lymfesysteem vertraagd ontwikkeld, maar het uiteindelijk normaal wordt.

10

Een tweede voorbeeld waarbij een hypothese snel zijn weg vond naar de spreekkamer betreft het optreden van een hersenbeschadiging tijdens de zwangerschap bij foetussen met een aangeboren hartafwijking. De hypothese is dat dit gebeurt door te weinig zuurstof transport of te weinig bloed doorstroming naar de hersenen van het ongeboren kind door de veranderde anatomie. Deze hypothese kwam tot stand door enkele kleine studies. Deze eerste studies over dit onderwerp hadden echter een paar belangrijke problemen, waaronder selectie bias, inclusie zonder kennis van onderliggende genetische problematiek en gebrek aan blinding van de onderzoekers die de MRI's beoordeelden. Bovendien spreken de verschillende onderzoeken elkaar op bepaalde aspecten tegen.

In een gedegen cohortonderzoek met grotere aantallen onderzochten we de groei en ontwikkeling van de hersenen van foetussen met een geïsoleerde aangeboren hartafwijking in het LUMC. De hersenontwikkeling werd vastgesteld door een algoritme dat gebaseerd was op machine learning. Een computer hoeft je niet te blinderen. We bevestigden een achterstand in de hersenontwikkeling van deze foetussen.

Maar twee details waren opzienbarend: het verschil was zeer gering en ook hartafwijkingen waarbij er geen enkele invloed is op de zuurstofvoorziening of de bloedstroom naar de hersenen vertoonden dezelfde achterstand in de hersenontwikkeling. Overigens stimuleerden de reviewers vooral deze groepen uit onze analyses te excluseren. Dat deden we niet.

Dit onderzoek van promovendi Fenna Janssen, Sheila Everwijn, Amber v Nisselrooij en Moska Aliasi liet zien dat de pathofysiologische hypothese niet klopt. Is dit belangrijk onderzoek? Worden hier levens door gered? Nee, levensreddend is dit onderzoek niet. Maar verplaatst u zich eens in het ouderpaar dat hoort dat hun kind een ernstige aangeboren hartafwijking heeft en door een ambitieuze dokter die de literatuur heeft bijgehouden wordt bijgepraat over het feit dat het kind al in de buik van de moeder een tekort aan zuurstof of bloedstroom naar de hersenen heeft? In welke angst verkeerd dit ouderpaar in de weken die nog volgen tot de geboorte? Dit zijn moeilijk meetbare effecten van onderwerpen die in de counseling betrokken worden en zijn onlosmakelijk verbonden met verminderde zwangerschapsbeleving en angst. Wij moeten als wetenschappers en zorgverleners niet te licht denken over het effect van dit soort uitspraken, die met alle goede bedoelingen gedaan worden.

Wanneer we kijken naar de ontwikkeling en het IQ van bv kinderen met transpositie van de grote vaten rondom de leeftijd van 16 jaar zien wij een normaal IQ en normale schoolprestaties. Ze hebben wel vaker milde leer- en concentratiestoornissen. Dus dát moeten wij vertellen aan ouders zwanger van een kind met transpositie van de grote vaten. We moeten hen vertellen dat het prenataal detecteren van de hartafwijking weliswaar de onbezorgdheid van de zwangerschap wegneemt, maar dat het sterfte na de geboorte voorkomt. We moeten hen troosten, maar tegelijkertijd kracht geven door te zeggen dat de prenatale diagnose betekent dat hij of zij de beste uitgangspositie heeft ná de geboorte. Natuurlijk vertellen wij ook dat een klein deel hersenschade heeft, meest

waarschijnlijk door complicaties na de geboorte, met het juiste percentage vastgesteld door levensloop onderzoek. Hoe anders is het verhaal voor een kind met links hypoplastisch hart syndroom. Ook daar staat de intra-uteriene hersenschade niet centraal in de counseling, maar wel de lange termijn prognose. De steeds vaker prenataal gediagnosticeerde combinatie van een genetisch syndroom én links hypoplastisch hart syndroom maakt de prognose nog somberder en de kans op complicaties en sterfte groot. Dat geeft een opening om al voor de geboorte dit met ouders te bespreken en een alternatief voor te leggen: afzien van een operatief traject en zorgen dat het kind geen onnodige interventies en pijn hoeft te ondergaan. Dit heet comfort care, wat thans in ons centrum multidisciplinair is neergezet binnen een foetaal palliatief team.

Toekomst en innovatie

De meest belangrijke technische innovatie in mijn vakgebied van de afgelopen 20 jaar is de indrukwekkende verbetering van de echoapparatuur. Er wordt de komende jaren veel verwacht van automatische beeldanalyse door AI. Automatische beeldanalyse wordt reeds op grote schaal toegepast, denk aan het openen van uw telefoon of de paspoortcontrole bij de douane. Automatische beeldanalyse zou een oplossing kunnen zijn voor het niet herkennen van hartafwijkingen bij prenatale screening. Wij deden onderzoek naar de 20 weken echo van kinderen met een hartafwijking die niet was herkend tijdens die echo. In 30% waren de beelden niet normaal. In 50% van deze gevallen lukte het de echoscopist niet om goede doorsneden te krijgen, waarschijnlijk door de afwijkende anatomie, maar werd de patient niet ingestuurd. Dit is de menselijke factor in de zorg, maar niet een persoonlijk falen. Dit is het gevolg van het systeem waarin we werken. Stelt u zich eens voor een beeld uit uw jeugd: 'zoek de 10 verschillen'. Edoch, het vergelijkende afwijkende beeld staat er niet naast, dat heeft u 1x op een cursus langs zien komen, of in een boek gezien. Kunt u zonder steeds te vergelijken de verschillen vinden?

Dit is de situatie waar een echoscopist zich dagelijks bevindt. Zij heeft heel grondig les gehad in hoe het normale beeld eruit ziet, maar heeft niet een dagelijkse blootstelling aan het tweede beeld zoals dokters op de foetale hartpoli dit wel hebben.

Moon-Grady en Arnaout van de University of San Francisco ontwikkelden een algoritme, welke in staat is om afwijkende beelden te herkennen. Zij vroegen ons of ze de beelden van onze studie over de niet-herkende hartafwijkingen aan het algoritme mochten blootstellen. Het algoritme had een hele goede performance. Een volgende stap is het daadwerkelijke gebruik van deze technologie in de dagelijkse praktijk. Al dit jaar zullen we een kleine feasibility studie uitvoeren met dit AI-algoritme in de Nederlandse screenings setting, in eerste instantie zonder een uitslag te genereren. Immers, voordat je iets introduceert in een goed werkend programma, moet verkend worden of het haalbaar is en geaccepteerd wordt, zowel door zorgverleners, de zwangere als de uitvoerende organen. Een volgende stap kan daarna implementatie zijn, mits de feasibility study goede resultaten heeft laten zien. Mijn wetenschappelijke focus bij een eventuele implementatie zal liggen op de effecten op het systeem en het individu. Hoewel een hogere detectie belangrijke gezondheidswinst kan opleveren voor een aantal kinderen, gaat dit bij voorkeur niet gepaard met een groter aantal extra verwijzingen. Het percentage 'vals-positieven' heeft mijn aandacht omdat dit tot kosten leidt en tot ongerustheid bij zwangeren doordat zij verwezen worden terwijl er niks aan de hand is. Hoeveel vals positieven zo'n algoritme in de werkelijke wereld creëert is op dit moment onbekend. Ook is onbekend wat het gedrag zal zijn van zorgverleners, zowel van de echoscopist, als van de dokter die de verwijzing ontvangt. Zullen zij, een door AI gecreëerde verwijzing, serieus nemen? Of zullen zij de suggestie om te verwijzen in de wind slaan? De introductie van dit soort technologie vergt een grondige wetenschappelijke begeleiding, alsmede ook een ethische beschouwing. Niet alles wat meer is, is altijd beter.

Het bestuderen van het effect op het systeem en op het individu, is de kern van wetenschappelijk onderzoek rondom een andere recente verandering in ons screenings systeem, namelijk de introductie van de 13 weken echo. Samen met hoogleraar Bekker onderzoeken we of foetale afwijkingen daadwerkelijk vroeger in de zwangerschap vastgesteld worden. Het lijkt logisch dat dit het resultaat zal worden, maar is dat ook daadwerkelijk zo? Of leverde de termijn echo in ons land eigenlijk al hetzelfde resultaat? De focus van het project ligt op de balans tussen het emotionele voordeel van eerdere diagnoses en verwijzingen die onrust creëren zonder dat er sprake is van belangrijke pathologie. En als er een afwijking vroeg gevonden wordt, vinden zwangeren de extra tijd die daarmee gecreëerd wordt prettig, of worden periodes van onzekerheid verlengt? Wanneer valt de beslissing om wel of niet door te gaan met de zwangerschap? En niet onbelangrijk: bij welke zwangerschapsduur voelt de dokter zich zeker genoeg om de prognose te bepalen? Een ongekend groot project. Binnen de foetale cardiologie voel ik wel wat twijfel of er een groot voordeel is van een vroegere diagnose. Het gebrek aan detail in de beelden én de wetenschap dat de hartontwikkeling nog niet klaar is rond 13 weken, zijn belangrijke redenen waarom de toekomstvoorspelling als onzeker ervaren wordt door de zorgprofessional. Over een jaar zullen we weten hoe dat voor de 13 weken echo uitvalt door het grote cohort wat nu verzameld is.

Mijn grootmoeder was nogal zorgelijk van aard, ik vraag me af hoe ze omgegaan zou zijn met het fenomeen 'prenatale screening'. Ik denk zij wellicht testen had gedaan in de hoop gerustgesteld te worden, zoals zoveel ouders. Misschien had ze afgezien van een 13 weken echo, misschien ook niet.

Foetale therapie

Het diagnosticeren van afwijkingen voor de geboorte opent de mogelijkheid om voor de geboorte te behandelen. Eerder behandelen gaat vrijwel altijd gepaard met het introduceren

van een risico op het verlies van de zwangerschap. Een zorgvuldige afweging is steeds nodig: weegt het resultaat van de interventie op tegen nadelen zoals iatrogene prematuriteit. In het LUMC behandelen op dit moment meerdere aandoeningen met goede tot redelijke resultaten met betrekking tot deze balans. De aandoeningen waarmee de foetale therapie is gestart zijn ziektes waarbij de foetus de zwangerschap niet overleeft, zoals ernstige bloedarmoede of het tweelingtransfusie syndroom. In die gevallen slaat de balans vrijwel altijd door naar foetaal behandelen. De ballondilatatie van de aortaklep gaat echter niet over voorkomen van sterfte tijdens de zwangerschap, maar heeft tot doel het links hypoplastisch hart te voorkomen. Tot op de dag van vandaag worstelt de wetenschap met de indicatiestelling en het voorspellen van de afloop, met of zonder interventie. Immers, in de kleine groep bij wie de ingreep niet is gelukt zien we een twee kamer hart in 10% van de gevallen. En omgekeerd ontwikkelt in de groep met een technisch geslaagde ingreep in de helft van de gevallen alsnog een hypoplastische ventrikel. Er is behoefte aan betere methodes om de mate van ventrikel degeneratie te kunnen voorspellen. Promovenda Fleur Zwanenburg liet zien dat speckle tracking hierin iets zou kunnen betekenen. De connectie tussen beeldvorming en histologie is daarin belangrijk. Hooggeleerde Jongbloed, ik verwacht veel van onze wetenschappelijke plannen, die echo met de microscoop zullen verbinden.

Bij aandoeningen met een doorgaans goede prognose, zoals transpositie, moeten we terughoudend zijn met het introduceren van risico's door foetale interventies. Maar er is een kleine groep transpositie patiënten, die niet zo'n goede prognose hebben. Nog steeds verliezen we sporadisch een kind aan een fulminant verlopende pulmonale hypertensie. Er wordt gedacht dat het groter maken van het foramen ovale voor de geboorte dit zou kunnen voorkomen. Dit zijn uitermate vooruitstrevende en innovatieve ideeën, waarbij ook hier de balans tussen voordelen en risico's onder een vergrootglas moeten liggen. Deze stap kunnen we alleen maken als de iden-

tificatie van de foetus die baat heeft bij deze foetale interventie, uitermate betrouwbaar is. Gezien de activiteiten in het veld, verwacht ik dat we binnen een paar jaar hiertoe in staat zijn. Maar gezien de zeldzaamheid van deze situatie bij transpositie kinderen, kan een onderzoek naar deze nieuwe interventie alleen in een multicenter onderzoek, met veel deelnemende centra. Het LUMC, met uitgebreide ervaring in naald geleide foetale ingrepen, zou hieraan bij kunnen dragen.

Een prachtig voorbeeld hoe onderzoek naar een nieuwe foetale interventie uitgevoerd moet worden stond een paar weken geleden in het vakblad Stroke: het betrof het dichtmaken van een AV-malformatie in het hoofd van een ongeboren kind. Op zich technisch niet extreem moeilijk. De diagnostische criteria werden onderzocht en scherp gesteld zodat alleen de foetus die vlak na de geboorte ernstige hemodynamische problemen zal krijgen, wordt geïdentificeerd.

Ik wil één kanttekening maken bij deze onderzoeksopzet en dat is de follow-up van slechts 2 jaar. Immers bij alle foetale interventies zou de lange termijn uitkomst de gouden standaard moeten zijn. Leer- en ontwikkelingsproblematiek komt immers vaak niet tot uiting in de eerste jaren na de geboorte. In het LUMC zijn we toonaangevend op het gebied van lange termijn uitkomsten na foetale therapie. Ik dank hooggeleerde Lopriore en zijn team voor de vruchtbare en fijne samenwerking. Ik hoop de komende jaren met uw team te kunnen werken aan onderwerpen als het wel of niet behandelen van een voortdurende Q1, het voorkomen van randprematuuriteit bij onze rhesus kinderen of de meerwaarde van shunt plaatsing bij foetussen met hydrothorax zonder hydrops. Allemaal relevante vragen, allemaal nog onbeantwoord. Veel vragen waarbij de foetale hemodynamiek een belangrijke rol speelt. Vragen waar een foetaal cardioloog graag aan meewerkt. De meeste van deze vragen zijn overigens wel goed uit te voeren binnen een randomized controlled trial. Ervaring leert echter dat ouderparen die zich in zo'n situatie bevinden, het lastig vinden dat het lot bepaalt wat er gaat gebeuren en om die

reden niet mee willen doen. Cohort onderzoek is vervolgens dan vaak de enige haalbare onderzoeksopzet.

CAHAL

In deze oratie kan ik de gebeurtenissen van de afgelopen 1,5 jaar rondom de concentratie van de kinderhartcentra niet onbesproken laten. Het proces is een voorbeeld van hoe langzaam groeiende netwerkzorg in ons land, waarbij al meerdere concentratie stappen gemaakt waren, binnen een tijdsbestek van een aantal maanden vernietigd werden. Het feit dat in het proces kwaliteit, volume, compleetheid van een programma en wetenschappelijke output geen enkele rol van betekenis heeft gespeeld, is stuitend en ongepast in een land dat kennis, transparantie en educatie hoog in het vaandel heeft staan. Een aantal onderzoekslijnen zoals vandaag uiteengezet zullen stoppen en foetale cardiale interventies zullen niet in Nederland beschikbaar zijn. Ook zal ons land niet meedoen met de ontwikkeling van nieuwe ingrepen, want daar is een uitgebreide ervaring met foetale naald geleide ingrepen voor nodig, die alleen in Leiden aanwezig is. Het niet waarderen van de foetale geneeskunde en de wetenschap in dit proces is een vergissing.

13

Tot slot

Ik illustreerde u de kracht en het belang van prospectief cohortonderzoek, de rijkheid van de data die dit oplevert. Ik liet u zien wat het belang is voor de patiënt die geconfronteerd wordt met een zeldzame aandoening. Ik pleitte voor het verbinden van uitkomst van de zwangerschap aan het moment van echodiagnose.

College van bestuur en het bestuur van de faculteit geneeskunde, ik dank u voor het vertrouwen mij te benoemen tot hoogleraar binnen de universiteit Leiden. Ik dank daarbij allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen.

Een paar woorden van dank aan de mensen om mij heen, want in je eentje kom je nergens.

Promovendi Lukas, Melanie, Jeanine, Bauke, Nicole, Christine, Fenna, Sanne, Manon, Sheila, Amber, Fleur, Moska, Maartje, Anne, Kim, Eline, Maayke, Renee en Laura. Dank voor het vertrouwen om een paar jaar met mij op te trekken en samen wetenschappelijk onderzoek te doen. Elk traject is anders, soms gaat het voorspoedig, soms is er tegenslag. Altijd veel plezier, altijd mooie prestaties op congressen. Ik heb meer van jullie geleerd dan andersom. Heel veel dank voor jullie inzet.

De hoogleraren van Vugt, Gittenberger-de Groot en Oepkes hebben een onbeschrijflijke bijdrage geleverd aan mijn wetenschappelijk denken, dank daarvoor. Collega's Middeldorp, Klumper en Oepkes dank ik voor hun ongeëvenaarde opleidingsvaardigheden om van mij een foetaal chirurg te maken.

Mijn directe collega's, mijn maatjes: Marie, Joyce, Femke, Jan, Janneke, Klarke, Fred, Joanne, Thomas, Annemiek, Margo, Marieke tot de macht 3, Claar, Heleen, Gijs: Jullie zijn onmisbaar, In ons Leidse clubje is de saamhorigheid groot. Laten we dat vooral zo houden.

Kindercardiologen. Is daar opeens een gynaecoloog die geïnteresseerd is in harten. Ik voel een enorme dankbaarheid voor de gastvrijheid binnen jullie groep en dat jullie het belang van de foetale cardiologie op waarde schatten. Nico, de foetale cardiale ingrepen doen regelmatig een stevig beroep op onze bijnieren. Dank dat je naast me staat, zowel bij die ingrepen als wetenschappelijk. Het donderdagmorgen team: DerkJan, Lieke en Katinka, topteam, de patiënten voelen dat.

Beste studenten geneeskunde, dank voor jullie komst. Ik kan jullie maar één advies geven: vind je eigen onderwerp. Wanneer je zo geboeid raakt door een vakgebied, vallen lange werkdagen niet zwaar, dan geeft elke dag energie.

En dan thuis, de fundering.

Hilbrand, de enige dokter in de familie. Je kijkt vast grijnzend vanaf jouw wolk naar beneden vandaag. Je stimuleerde mij enorm, hoewel jij het niet zo op ziekenhuizen had. Je had hier gewoon bij moeten zijn. Ik mis je enorm.

De dwarsbalken in de fundering, lieve vrienden hier vooraan. Dank voor warmte en geborgenheid, ontspanning en vertier. In het bijzonder Mireille en Peter, Rixt en Oscar. Alles kan op tafel. Onmisbaar.

Pap, Mam en Mark. Dank voor mijn veilige jeugd, de enorme vrijheid die ik kreeg en de altijd aanwezige support. Wees maar lekker trots vandaag.

Viggo en Julie, jullie moeten het met niet zo'n doorsnee moeder doen, mijn excuses. Jullie weten wel dat jullie altijd voor het werk gaan.

Liefste Boris, hoe de dag ook is geweest, jij bent mijn thuis-haven.

Ik heb gezegd.



PROF. DR. M.C. HAAK

Monique Haak studeerde Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen en behaalde haar artsexamen cum Laude in 1996. Ze promoveerde in 2003 aan de Vrije Universiteit Amsterdam op de relatie tussen hartafwijkingen en hartfunctie bij foetusen met een verdikte nekplooi. In die periode ontstond haar fascinatie voor de embryologische ontwikkeling van het hart en de grote variatie in afwijkingen daarin. Na haar opleiding tot gynaecoloog bleef ze nog 5 jaar verbonden aan het VU Medisch Centrum als staflid Prenatale Geneeskunde. In 2011 zette zij haar loopbaan voort in het Leids Universitair Medisch Centrum, waar zij opgeleid werd als foetaal chirurg. In 2022 is zij benoemd tot hoogleraar Verloskunde.

Haar onderzoek richt zich op het verbeteren van screening en diagnostiek van aangeboren hartafwijkingen, met daarnaast aandacht voor de foetale ontwikkeling van deze kinderen. Binnen dit onderzoek staat het opgebouwde cohort 'PreCOR' centraal. Voorts hebben innovatie in de beeldvorming en verbetering van de directe patiëntenzorg op basis van dataonderzoek, haar onverminderde aandacht.



Universiteit
Leiden